

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 16 659.9  
**Anmeldetag:** 11. April 2003  
**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
55218 Ingelheim/DE  
**Bezeichnung:** Tricyclische Heteroaromatische Verbindungen  
**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 05. Februar 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

## Tricyclische Heteroaromatische Verbindungen

---

Die Erfindung betrifft tricyclische heteroaromatische Verbindungen und deren Salze,  
5 ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Schmerzmittel.

10 Akute Schmerzen, also kurzzeitige, vorübergehende Schmerzen, klingen in der Regel nach Beseitigung der Ursachen schnell wieder ab und verursachen allenfalls vernachlässigbare Schädigungen an Geweben. Daneben können Schmerzen aber auch längere Zeit andauern. Man spricht dann von einem chronischen Schmerz, der in der Regel mit Gewebsschädigungen, Entzündungen oder anderen Leiden verbunden ist. Erkrankungen, die von chronischem bzw. chronisch wiederkehrendem Schmerz begleitet werden, sind unter anderen Migräne, Neuralgien,  
15 Muskelschmerzen und Entzündungsschmerzen. Zu den chronisch neuronalen Schmerzen gehören u.a. postoperative Schmerzen, Gürtelrose, Phantomschmerz, diabetische Neuropathie, Schmerz nach chronischer Nervenkompression sowie Aids und Krebs im Finalstadium.

20 Man unterscheidet zwischen einem Erstschmerz, auch heller Schmerz bezeichnet, und einem Zweitschmerz, dem sogenannten dunklen oder dumpfen Schmerz. Dem Erstschmerz begegnet man als Sofortschmerz bei Verletzungen. Er wird mit hoher Geschwindigkeit (etwa 20 Meter pro Sekunde) zum Gehirn geleitet. Kommt es bei Verletzungen nicht zum Erstschmerz beobachtet man den Zweitschmerz. Er gelangt  
25 viel langsamer (etwa zwei Metern pro Sekunde) zum Gehirn, ist dafür aber beständiger und bleibt als dumpfer Schmerz über längere Zeit bestehen.

Für die Behandlung leichter Schmerzen oder Kopfschmerzen stehen Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Ibuprofen zur Verfügung. Besonders starke  
30 Schmerzen werden mit Opium-verwandten Mitteln wie Codein, Morphin oder ähnlichen Substanzen behandelt. Ihre Aufgabe besteht vor allem darin durch Unterdrückung der Schmerzen die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.

Opiate und Opioide wirken überwiegend im Zentralnervensystem. Neben ihrer schmerzhemmenden Wirkung können sie auch sedieren (beruhigen), euphorisierend wirken, das Atemzentrum hemmen und den Husten dämpfen. Zu ihnen zählen Substanzen wie Kodein, Morphin, Tilidin und Tramadol.

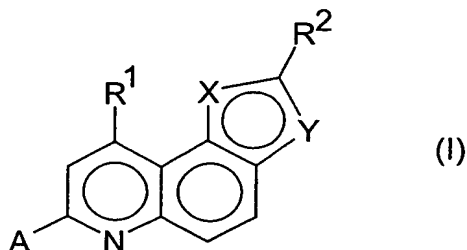
5

Nichtopioide Schmerzmittel wirken in der Regel im peripheren Nervensystem und sind auch fiebersenkend und entzündungshemmend. Häufig wird den Wirkstoffen ein zusätzlich belebender Stoff wie Koffein beigemischt. Beispiele für solche Schmerzmittel sind Doppel-Spalt, Eudorlin, Migränin, Neuralgin, Thomapyrin, Titalgan, und Vivimed.

Antagonisten eines Calcium Kanals vom N-Typ zur Behandlung und Verhütung von Schmerzen werden in den Internationalen Anmeldungen WO 02/36567, WO 02/36568 und WO 02/36569 beschrieben.

15

Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen und ihre Salze bereit, die zur Linderung von Schmerzen, insbesondere chronischen Schmerzen, geeignet sind. Diese Verbindungen werden durch die allgemeine Formel (I) beschrieben:



20 In dieser Formel (I) bedeuten

**X** ein Stickstoffatom (N), Sauerstoffatom (O) oder Schwefelatom (S);

**Y** ein Stickstoffatom, wenn X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet;

**Y** ein Stickstoffatom mit einem gebundenen Rest  $R^3$  oder ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom, wenn X ein Stickstoffatom bedeutet;

25 **A** einen unsubstituierten oder substituierten mono-, di- oder tricyclischen aromatischen Rest, der entweder kein oder 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der

Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei wenigstens eines der Heteroatome ein Stickstoffatom ist;

**R<sup>1</sup>** Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom, Amino, (C<sub>1-6</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylamino, (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkylamino, Di(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino, (C<sub>1-6</sub>)Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino, sowie die Heterocycloalkylgruppierungen Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-S-oxid-4-yl, Thiomorpholin-S-dioxid-4-yl, oder Hexamethylenimino;

**R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>** unabhängig voneinander Wasserstoff (H), (C<sub>1-8</sub>)Alkyl oder (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkyl; und

Der Begriff „Alkyl“ beschreibt sowohl gesättigte als auch ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff Radikale. Unter (C<sub>n-m</sub>)Alkylgruppen werden solche verstanden, die n bis m Kohlenstoffatome enthalten, wobei n und m ganze Zahlen darstellen. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bei gesättigten Radikalen vorzugsweise um (C<sub>1-10</sub>)Alkylgruppierungen, bei ungesättigte vorzugsweise um (C<sub>2-12</sub>)Alkylgruppen.

Gleichzeitig umfasst der Begriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte Kohlenwasserstoff Radikale. Wenn nicht anders definiert sind geradkettige Radikale vorzugsweise (C<sub>1-8</sub>)Alkylgruppierungen, verzweigte Radikale vorzugsweise (C<sub>3-10</sub>)Alkylgruppen.

Wasserstoffatome von Alkylradikalen können teilweise oder vollständig durch Halogenatome ersetzt sein. Beispiele für solche Halogenatome sind die Atome von Fluor, Chlor, Brom und Jod. Sind alle Wasserstoffatome durch Halogene ersetzt, so wird auch von einem „PerhalogenAlkyl“ Radikal gesprochen.

Unter dem Begriff „Cycloalkyl“ werden gesättigte und ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff Radikale zusammengefasst, die zyklische, d.h. ringförmig geschlossene Kohlenstoffketten bilden, welche kein aromatisches Ringsystem darstellen. Als (C<sub>n-m</sub>)Cycloalkylgruppen werden solche bezeichnet, deren Ringstruktur von n bis m Kohlenstoffatomen gebildet wird, wobei n und m ganze Zahlen bedeuten, die grösser als 2 sind. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bevorzugt um monocyclische (C<sub>3-8</sub>)Cycloalkylgruppierungen.

Der Begriff „Heterocycloalkyl“ beschreibt Cycloalkyl Radikale deren geschlossene Kette neben Kohlenstoffatomen ein oder mehrere Heteroatome enthält. Diese Heteroatome können Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome sein. Als

- 5 (C<sub>n-m</sub>)Heterocycloalkylgruppen werden solche bezeichnet, deren Ringstruktur von n bis m Atomen gebildet wird, wobei n und m ganze Zahlen bedeuten, die grösser als 3 sind. Wenn nicht anders definiert sind monocyclische (C<sub>4-8</sub>)- und bicyclische (C<sub>8-11</sub>)Heterocycloalkylgruppierungen bevorzugt. Jeder Ring kann üblicherweise 1 bis 4 Heteroatome enthalten. Die Anknüpfung des Rests an die erfindungsgemässe Verbindung kann über jedes Kohlenstoff oder Heteroatom des Ringsystems erfolgen, das die Ausbildung einer stabilen Bindung erlaubt. Beispiele für „Heterocycloalkyl“ Radikale sind Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Indolinyl, Azetidiny, Tetrahydropyranly, Tetrahydrothiopyranly, Tetrahydrofuranyl, Hexahydropyrimidinyl,
- 15 Hexahydropyridazinyl, Dihydrooxazolyl, 1,2-thiazinanyl-1,1-dioxid, 1,2,6-Thiadiazinanyl-1,1-dioxid, Isothiazolidinyl-1,1-dioxid und Imidazolidinyl-2,4-dion.

Der Begriff „Acyl“ beschreibt sowohl gesättigte als auch ein- oder mehrfach ungesättigte Radikale aliphatischer Carbonsäuren, die durch Entfernung der OH-Gruppe der Carboxygruppe entstehen. Unter (C<sub>n-m</sub>)Acylgruppen werden solche verstanden, die n bis m Kohlenstoffatome enthalten, wobei n und m für ganze Zahlen stehen. Wenn nicht anders definiert handelt es sich bei gesättigten Radikalen vorzugsweise um (C<sub>1-10</sub>)Acylgruppierungen, bei ungesättigte vorzugsweise um (C<sub>2-12</sub>)Acylgruppen. Gleichzeitig umfasst der Begriff „Acyl“ sowohl geradkettige als

20 auch verzweigte Radikale. Geradkettige Radikale sind vorzugsweise (C<sub>1-8</sub>)Acylgruppierungen, verzweigte Radikale vorzugsweise (C<sub>3-10</sub>)Acylgruppen. Wasserstoffatome dieser Radikale können teilweise oder vollständig durch Halogenatome ersetzt sein. Beispiele hierfür sind die Atome des Fluor, Chlor, Brom und Jod. Sind alle Wasserstoffatome durch Halogenatome ersetzt, so wird von einem

25 „PerhalogenAcyl“ Radikal gesprochen.

30

Begriffe, die sich aus Silben bzw. funktionellen Gruppen, deren Bedeutung aus der Fachliteratur geläufig ist, sowie einer oder mehreren der oben definierten Silben zusammensetzen, beziehen sich auf Radikale, die aus den entsprechenden Strukturelementen aufgebaut sind. So bezeichnen die Begriffe „Alkyloxy“ und „Alkylthio“ Alkylgruppierungen, die über ein Sauerstoff- bzw. Schwefelatom an ein weiteres Strukturelement gebunden sind. Ein „Alkylcarbonyl“ Radikal stellt eine Alkylgruppe dar, die über eine Carbonylgruppe (C=O) an ein anderes Strukturelement gebunden ist. In einer „Acylamino“ Gruppe wird eines der Wasserstoffatome einer Aminogruppe durch eine Acylgruppe ersetzt.

In ausgewählten Ausführungsformen der erfindungsgemässen Verbindung stehen sowohl X als auch Y für ein Stickstoffatom.

In anderen Ausführungsformen steht der Rest A für unsubstituiertes oder mit den Resten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furazanyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, oder Pyrrolyl, worin R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff (H), (C<sub>1-8</sub>)Alkyl, Monofluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, Difluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, Trifluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy, (C<sub>1-6</sub>)Alkoxy, Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C<sub>3-6</sub>)Cycloalkyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Carboxy, (C<sub>1-6</sub>)Alkoxycarbonyl, Amino, (C<sub>1-6</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, (C<sub>1-4</sub>)Acylamino, (C<sub>1-6</sub>)Alkyl-(C<sub>1-4</sub>)Acylamino, Aminocarbonyl, (C<sub>1-6</sub>)Alkylaminocarbonyl, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylaminocarbonyl, Acetidin-1-yl-carbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl, oder Piperidin-1-yl-carbonyl stehen. Als Rest A bevorzugt ist eine mit 1 bis 3 Substituenten substituierte Phenyl- oder Pyridyl-Gruppierung.

In wieder anderen Ausführungsformen hat der Rest R<sup>1</sup> die Bedeutung Amino, (C<sub>1-6</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylamino, (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkylamino, Di(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino oder (C<sub>1-6</sub>)Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino. Bevorzugte Reste von R<sup>1</sup> sind vor allem solche, die Eigenschaften eines Elektronendonors besitzen.

Bevorzugte Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind Wasserstoff, (C<sub>1-6</sub>)Alkyl oder (C<sub>3-6</sub>)Cycloalkyl. Bevorzugte Reste R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sind Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1-3</sub>)Alkyl,

Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Fluormethyloxy, Difluormethyloxy, Trifluormethyloxy, und Di(C<sub>1-3</sub>)alkylamino.

5 Die Erfindung schliesst auch pharmazeutisch geeignete Derivate der Verbindungen von Formel (I) mit ein. Unter einem „pharmazeutisch geeigneten Derivat“ werden Salze und Vorstufen der Verbindungen von Formel (I) verstanden, die nach Darreichung an einen Patienten, direkt oder indirekt in eine der erfindungsgemässen Verbindungen oder einen ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Es handelt sich vor allem um Salze, Säuren und Ester der erfindungsgemässen Verbindungen. Von besonderer Bedeutung sind Salze, die sich von pharmazeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Säuren oder Basen ableiten. Beispiele sind die Salze mit Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure und Methansulfonsäure.

15

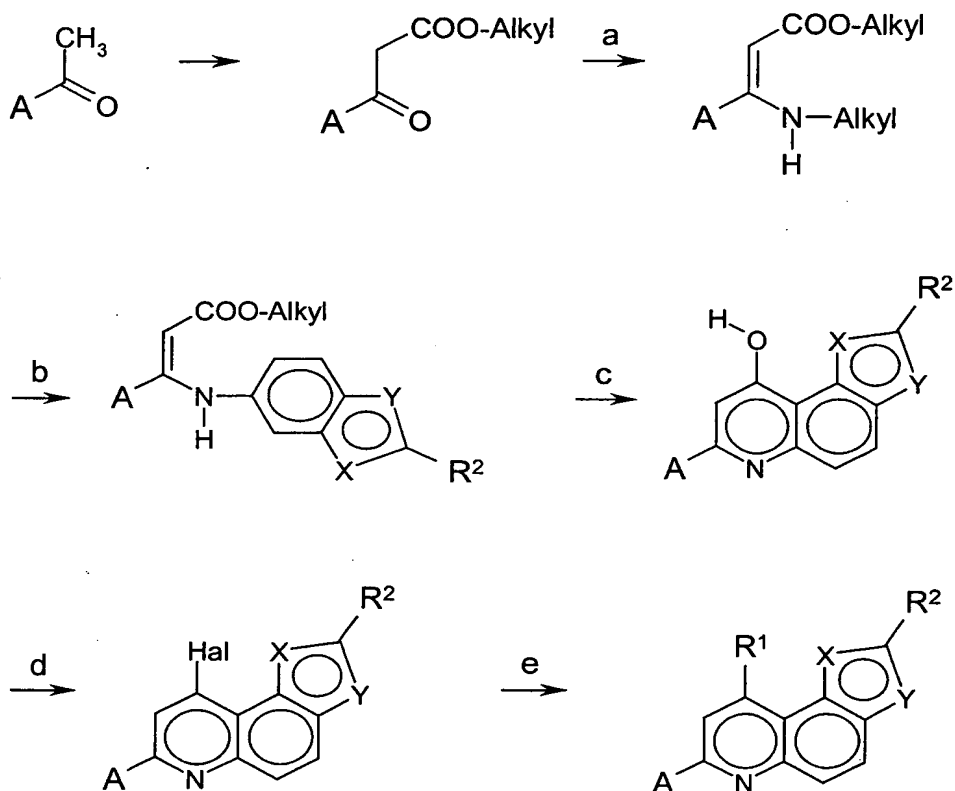
Vorstufen sind Verbindungen, die im Anschluss an eine einfache chemische Umwandlung Verbindungen der Formel (I) oder eines ihrer pharmakologisch aktiven Metaboliten ergeben. Einfache chemische Umwandlungen umfassen Hydrolyse, Oxidation und Reduktion die z.B. enzymatisch oder metabolisch erfolgen können. Für die vorliegende Erfindung bedeutet dies, dass die Darreichung einer Vorstufe der erfindungsgemässen Verbindungen an einen Patienten zur Umwandlung dieser Vorstufe in eine Verbindung der Formel (I) führt, die dann den gewünschten pharmakologischen Effekt hervorruft.

20

25 Verbindungen dieser Erfindung, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, können als Racemate oder racemische Mischungen vorliegen, als isolierte Enantiomere, als diastereomere Mischungen oder als individuelle Diastereomere. Jedes stereogene Kohlenstoffatom kann in der R oder S Konfiguration oder in der Kombination beider Konfigurationen vorliegen. Einige der Verbindungen können auch in tautomerer Formen vorliegen.

30

Die erfindungsgemässen Verbindungen können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:



Ein aus dem entsprechenden Acetylderivat herstellbarer 3-oxo-propionsäureester, dessen Carbonylgruppe an den gewünschten Rest A gebunden ist, wird z.B. mit dem Salz eines primären Amins wie N-Methylammonium-acetat zum entsprechenden Acrylsäureesterderivat umgesetzt. Letzteres wird dann mit dem gewünschten Aminoderivat des Benzimidazols, Benzoxazols oder Benzthiazols umgesetzt. Dabei wird der durch das primäre Amin eingeführte Rest gegen das entsprechende Radikal des Benzimidazol-, Benzoxazol- oder Benzthiazolderivates ausgetauscht. Anschliessend führt man durch Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel einen Ringschluss zum entsprechenden Derivat des 3H-imidazo[4,5-f]chinolins, 3H-oxazo[4,5-f]chinolins oder 3H-thiazo[4,5-f]chinolins herbei. Die erhaltene Verbindung ist an Position 9 hydroxyliert und kann mit Hilfe von Verbindungen wie Phosphoroxychlorid an dieser Position halogeniert werden bevor sie in einem letzten



Schritt mit dem gewünschten Amin zu einer erfindungsgemässen Verbindung umgesetzt wird. Die nach den einzelnen Verfahrensschritten erhaltenen Zwischenprodukte werden, falls nötig, aufgereinigt.

- 5 Die so hergestellten Verbindungen sind als Arzneimittelwirkstoffe von Interesse, insbesondere zur Herstellung eines Analgetikums zur Linderung bzw. Behandlung von Schmerzen. Diese Wirkung lässt sich anhand eines einfachen Testverfahrens ermitteln, in dem man die Schmerzreaktionen von Tieren beobachtet und quantitativ auswertet. Hierzu wird mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wie folgt verfahren:

- Männlichen Ratten (Stamm: Chbb-THOM; Gewicht: 200 bis 300 g) werden 20 µL einer 2%igen Formaldehyd-Lösung in die Plantarregion der rechten Hinterpfote injiziert. Unmittelbar danach werden eine Stunde lang die Anzahl der Flinches (Zuckungen der betroffenen Hinterpfote) und die Dauer des Leckens der betroffenen
- 15 Pfote registriert. Nach jeweils fünf Minuten werden die Werte zu Epochen zusammengefaßt und aus diesen Werten Zeit-Wirkungs-Kurven für die Flinches und das Lecken erstellt. Typischerweise werden dabei zwei Phasen der Formalin-Wirkung (Flinches, Lecken) beobachtet: Eine erste Phase von 0 bis 10 Minuten und eine zweite Phase von 10 bis 60 Minuten. Nach der ersten Phase sinken Anzahl der
- 20 Flinches und Dauer des Leckens für eine kurze Zeit gegen Null (Interphase). Aus den Zeit-Wirkungs-Kurven werden die Flächen unter den Kurven für die erste und die zweite Phase ermittelt. Für die Kontrolle, Placebogabe und Substanzdosis werden üblicherweise jeweils fünf Tiere eingesetzt. Die Ergebnisse der Substanzdosen werden mit denen der Kontrolle verglichen, und daraus werden ED<sub>50</sub>-Werte ermittelt.
- 25 Die ED<sub>50</sub> ist die Dosis, bei der die Kontrollwerte um 50% gehemmt sind.

- Die antinocizeptive Wirkung der Verbindungen dieser Erfindung beruht auf einer Blockade von spannungsabhängigen N-Typ Kalziumkanälen. Der Nachweis dieser inhibierenden Wirkung wird elektrophysiologisch mittels Patch-Clamp Technik (siehe:
- 30 Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches ; Hamill et al.; Pflügers Archiv, 391, 1981, 85 – 100) an rekombinanten HEK 293-Zellen, die den N-Typ Kalziumkanal exprimieren, geführt.

So zeigten bei diesen Untersuchungen beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 4 und 6  $IC_{50}$  - Werte von 3.6 bzw. 2.0  $\mu\text{Mol/L}$ .

Somit können die erfindungsgemässen Verbindungen in Verfahren Verwendung  
5 finden, die der Linderung oder Behandlung von Schmerzen dienen, wobei einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemässen Verbindung dargereicht wird. Dabei kann es sich um akute Schmerzen handeln, um chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen oder post-operative Schmerzen, sowie um Schmerzen in Zusammenhang mit Migräne, Arthralgie, Neuropathien,  
Nervenverletzungen, diabetischer Neuropathie, Neurodegeneration, neurotischen Hautkrankheiten, Schlaganfall, Harnblasen Übersensitivität, Reizdarm,  
Atemwegserkrankungen wie Asthma oder chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Irritationen der Haut, Augen oder Schleimhäute,  
Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren, Magenentzündung oder anderen  
15 Entzündungserkrankungen.

Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemässen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen  
20 geeignete Wirkstoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemässen Verbindungen kombiniert werden. Sind unabhängig von der Schmerzbehandlung auch noch weitere medizinische Behandlungen angezeigt, zum Beispiel gegen Bluthochdruck oder Diabetes, so können auch die dafür nötigen Wirkstoffe mit den erfindungsgemässen Verbindungen kombiniert werden.

25 Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die  
30 erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs-mitteln, z.B. mit Maisstärke,

Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie

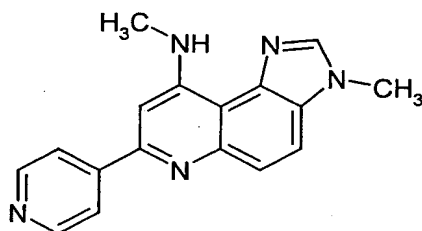
- 5 Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Erfindungsgemäße Verbindungen werden in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Dem Fachmann ist bewußt, daß diese Beispiele der Veranschaulichung des Erfindungsgegenstandes dienen und nicht der Beschränkung der dargestellten allgemeinen technischen Lehre der Erfindung.

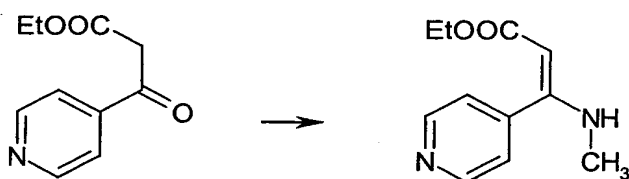
### Beispiele

15

Beispiel 1: **3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



1a. 3-Methylamino-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester



- 20 Eine Lösung von 17.2g (89 mMol) 3-Oxo-3-(pyridin-4-yl)-propionsäureethylester und 41.0g (450 mMol) N-Methylammonium-acetat in 120 ml Ethanol werden eine Stunde zum Rückfluß erhitzt, danach das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in

ca. 300 ml Dichlormethan gelöst, diese Lösung zweimal mit ca. 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

5 Ausbeute: 98% der Theorie.

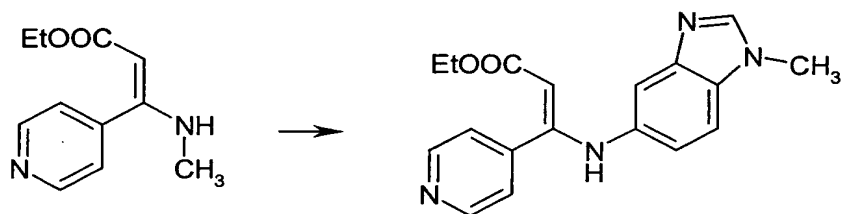
$C_{11}H_{14}N_2O_2$  (206.25)

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1 : 1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 207$

$(M-H)^- = 205$

1b. 3-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl-amino)-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester

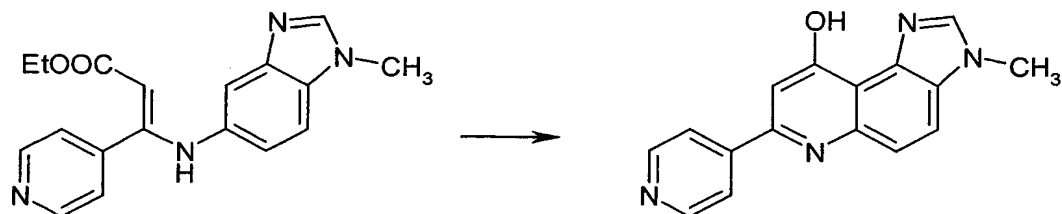


Eine Lösung von 619mg (3.0 mMol) 3-Methylamino-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester und 442mg (3.0 mMol) 5-Amino-1-methyl-benzimidazol in einer Mischung aus 36 ml Dichlormethan und 4 ml Ethanol wird ca. 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird zur Trockne eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutiondmittel: Dichlormethan mit 2-5% Ethanol) gereinigt.

20 Ausbeute: 26% der Theorie.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322.37)

$R_f$ -Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1c. 9-Hydroxy-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin

Zu 20 ml Dowtherm (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-82024 Taufkirchen, Germany), das unter Rühren auf 250°C erhitzt wurde, werden 1.7g (5.27 mMol) 3-(1-Methyl-1H-benzimidazol-5-yl-amino)-3-(pyridin-4-yl)-acrylsäureethylester portionsweise zugegeben und eine weitere Stunde bei 250°C gerührt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit ca. 30 ml Petrolether verdünnt, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit ca. 30 ml Petrolether nachgewaschen und getrocknet.

10 Ausbeute: 82% der Theorie.

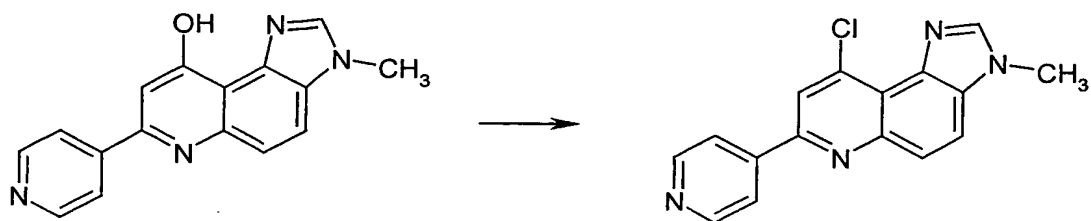
$C_{16}H_{12}N_4O$  (276.30)

$R_f$ -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 277$

$(M-H)^- = 275$

15  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 3.95$  (s, 3H); 6.42 (s, 1H); 7.90 (d, 2H); 8.03 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.81 (d, 2H); 11.77 (s, 1H) ppm.

1d. 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin

20 1.2g (276 mMol) 9-Hydroxy-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin werden in 15 ml Phosphoroxychlorid eine Stunde bei 50°C gerührt. Dann wird das Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, in einer Mischung aus Dichlormethan und Ethanol (9 : 1) gelöst, die Lösung filtriert und erneut eingeeengt. Man erhält das Produkt so als kristallinen Feststoff.

5

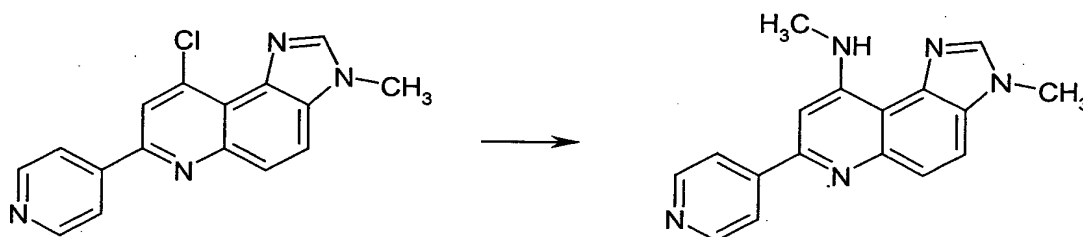
Ausbeute: 23% der Theorie.

$C_{16}H_{11}ClN_4$  (294.75)

$R_f$ -Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 4.04 (s, 3H); 8.31 (d, 2H); 8.36 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.80 (d, 2H) ppm.

1e. 3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin



Eine 33%ige Lösung von Methylamin in Ethanol (3 ml) wird mit 15 ml Ethanol verdünnt, dann werden 270 mg (0.92 mMol) 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin hinzugefügt und dieses Gemisch 6 Stunden in einer Roth-Bombe auf 120°C erhitzt. Es wird dann bis zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 – 7% Ethanol) gereinigt.

15

20

Ausbeute: 17% der Theorie.

$C_{17}H_{15}N_5$  (289.34)

$R_f$ -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

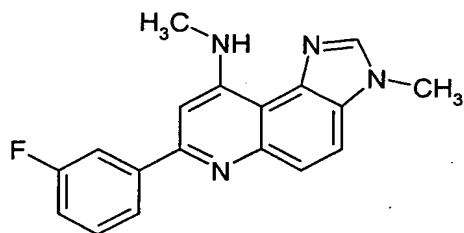
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 3.20 (d, 3H); 4.02 (s, 3H); 7.20 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.72 (d, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

25

$IC_{50}$ -Wert: 9.9  $\mu M$

Beispiel 2: **7-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-9-methylamino-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**

5



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei im letzten Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

10

Ausbeute: 41% der Theorie.

$C_{18}H_{15}FN_4$  (306.35)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 307$

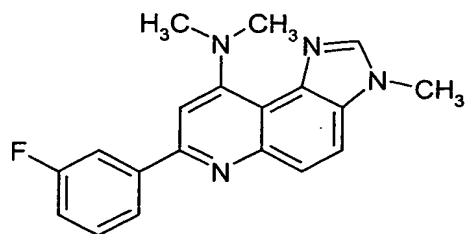
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 3.20$  (d, 3H); 4.01 (s, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.28 (dt, 1H); 7.55 (q, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.08 (dt, 1H); 8.12 (d, 1H), 8.41 (s, 1H); 8.73 (q, 1H) ppm.

15

$IC_{50}$ -Wert: 15.2  $\mu M$

Beispiel 3: **9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**

20



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3*H*-imidazo[4,5-*f*]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-

5 Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 25% der Theorie.

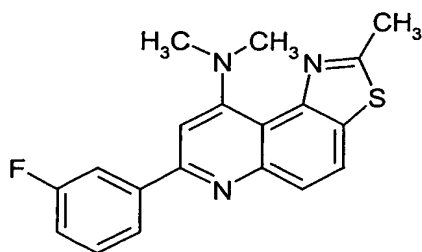
$C_{19}H_{17}FN_4$  (320.37)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 321$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 3.08$  (s, 6H); 3.99 (s, 3H); 7.30 (dt, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.58 (q, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 – 8.12 (m, 2H); 8.33 (s, 1H) ppm.

IC<sub>50</sub>-Wert: biphasisch

15 Beispiel 4: **9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-*f*]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-*f*]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

20

Ausbeute: 36% der Theorie.

$C_{19}H_{16}FN_3S$  (337.42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 338$

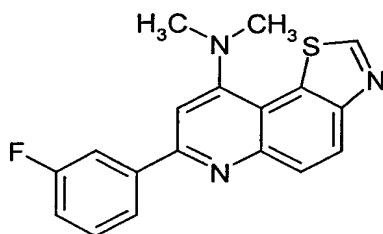
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.92$  (s, 3H); 3.05 (s, 6H); 7.32 (dt, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.59 (q, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.05 – 8.15 (m, 2H); 8.30 (d, 1H) ppm.

25

IC<sub>50</sub>-Wert: 3.6  $\mu M$



Beispiel 5: **9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 52% der Theorie.

10  $C_{18}H_{14}FN_3S$  (323.39)

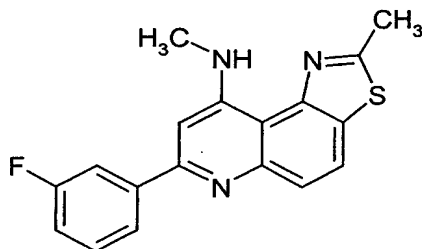
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 324$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.91$  (s, 6H); 7.36 (dt, 1H); 7.61 (q, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.13 – 8.22 (m, 3H); 8.40 (d, 1H); 9.52 (s, 1H) ppm.

IC<sub>50</sub>-Wert: 14.3  $\mu$ M

15

Beispiel 6: **7-(3-Fluorphenyl)-2-methyl-9-methylamino thiazolo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

20

Ausbeute: 56% der Theorie.

$C_{18}H_{14}FN_3S$  (323.39)

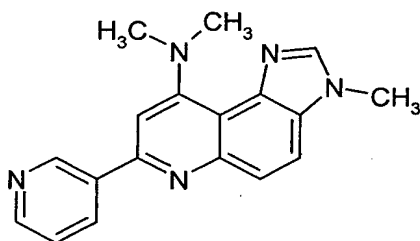
$R_f$ -Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9 : 1)

5 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 324$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.97$  (s, 3H); 3.18 (d, 3H), 7.14 (s, 1H); 7.30 (dt, 1H); 7.57 (q, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.05 – 8.15 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 9.13 (q, 1H) ppm.

$IC_{50}$ -Wert: 2.0  $\mu M$

Beispiel 7: **9-Dimethylamino-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**



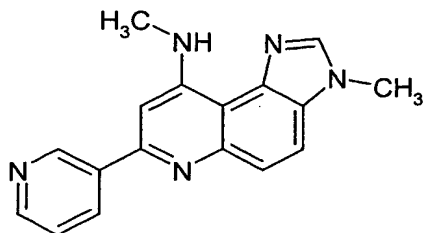
15 Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-3-methyl-3H-7-(pyridin-3-yl)-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 7.6% der Theorie.

$C_{18}H_{17}N_5$  (303.37)

20 Massenspektrum:  $M^+ = 303$

$(M+H)^+ = 304$

Beispiel 8: **3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin**

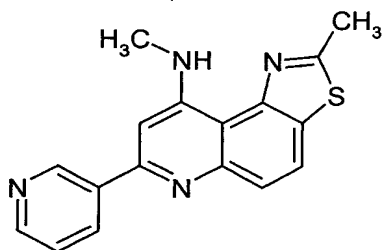
Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 15% der Theorie.

$C_{17}H_{15}N_5$  (289.34)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 290$

- 10  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 3.20$  (d, 3H); 4.01 (s, 3H); 7.15 (s, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.58 (dt, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.80 (m, 1H); 9.41 (s, 1H) ppm.

15 Beispiel 9: **2-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin**

Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt wird.

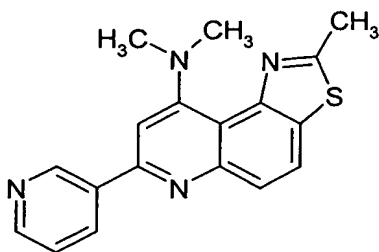
Ausbeute: 19% der Theorie.

$C_{17}H_{14}N_4S$  (306.37)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 307$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.99$  (s, 3H); 3.20 (d, 3H); 7.20 (s, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.60 (dt, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.20 (m, 1H); 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 10: **9-Dimethylamino-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin**



Wird analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei in Verfahrensschritt 1e 9-Chlor-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin in ethanolischer Dimethylamin-Lösung umgesetzt wird.

Ausbeute: 14% der Theorie.

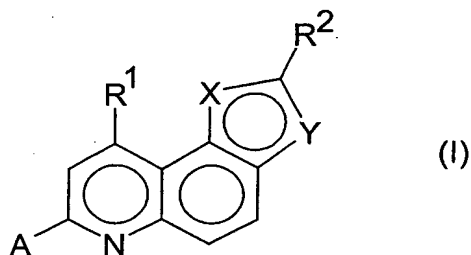
$C_{18}H_{16}N_4S$  (320.42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 321$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.92$  (s, 3H); 3.05 (s, 6H); 7.05 (s, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.61 (dt, 1H); 8.68 (m, 1H); 9.43 (s, 1H) ppm.

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze,



worin die Elemente X, Y, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bedeuten:

X ein Stickstoffatom (N), Sauerstoffatom (O) oder Schwefelatom (S);

Y ein Stickstoffatom, wenn X ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet;

10 Y ein Stickstoffatom mit einem gebundenen Rest R<sup>3</sup> oder ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom, wenn X ein Stickstoffatom bedeutet;

A einen unsubstituierten oder substituierten mono-, di- oder tricyclischen aromatischen Rest, der entweder kein oder 1-3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei  
15 wenigstens eines der Heteroatome ein Stickstoffatom ist;

R<sup>1</sup> Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom, Amino, (C<sub>1-6</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylamino, (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkylamino, Di(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino, (C<sub>1-6</sub>)Alkyl-(C<sub>3-7</sub>)cycloalkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolin-1-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolin-1-yl, Pyrazolidin-1-yl, Pyrazolin-1-yl, Piperidin-  
20 1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Thiomorpholin-S-oxid-4-yl, Thiomorpholin-S-dioxid-4-yl, oder Hexamethylenimino; und

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1-8</sub>)Alkyl, oder (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkyl.

- 25 2. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest A unsubstituiertes oder mit den Resten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furazanyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, oder Pyrrolyl bedeutet, worin R<sup>4</sup>,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1-8</sub>)Alkyl, Monofluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, Difluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, Trifluor(C<sub>1-5</sub>)alkyl, (C<sub>3-7</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy, (C<sub>1-6</sub>)Alkoxy, Fluormethyloxy, Difluormethyloxy, Trifluormethyloxy, (C<sub>3-6</sub>)Cycloalkyloxy, Fluor, Chor, Brom, Carboxy, (C<sub>1-6</sub>)Alkoxycarbonyl, Amino, (C<sub>1-6</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylamino, Acetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, (C<sub>1-4</sub>)Acylamino, (C<sub>1-6</sub>)Alkyl-(C<sub>1-4</sub>)Acylamino, Aminocarbonyl, (C<sub>1-6</sub>)Alkylaminocarbonyl, Di(C<sub>1-6</sub>)alkylaminocarbonyl, Acetidin-1-yl-carbonyl, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl oder Piperidin-1-yl-carbonyl stehen.

3. Die Verbindung von Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet dass der Rest A Pyridyl oder Fluorphenyl bedeutet.

4. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass dem Rest R<sup>1</sup> die Bedeutung Amino, Methylamino oder Dimethylamino zukommt.

5. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R<sup>2</sup> für Methyl steht.

6. Die Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R<sup>3</sup> für Methyl steht.

7. Verbindung von Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen 3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-4-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;

7-(3-Fluorphenyl)-3-methyl-9-methylamino-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;

9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;

9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-2-methyl-thiazolo[4,5-f]chinolin;

9-Dimethylamino-7-(3-fluorphenyl)-thiazolo[5,4-f]chinolin;

7-(3-Fluorphenyl)-2-methyl-9-methylamino thiazolo[4,5-f]chinolin;

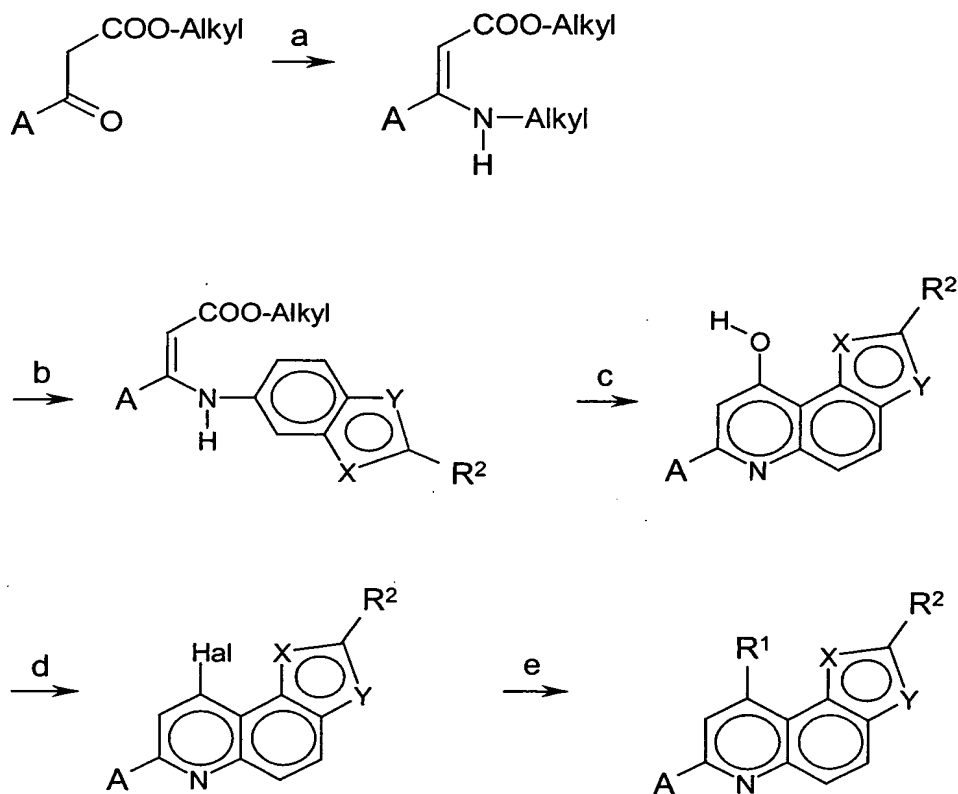
9-Dimethylamino-3-methyl-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;

3-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-f]chinolin;

2-Methyl-9-methylamino-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin; und

9-Dimethylamino-2-methyl-7-(pyridin-3-yl)-thiazolo[4,5-f]chinolin.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass ein 3-Oxo-Propionsäureester, dessen Carbonylgruppe an den gewünschten Rest A gebunden ist, gemäss dem folgenden Reaktionsschema zu einer erfindungsgemässen Verbindung umgesetzt wird, wobei



Verfahrensschritt a in Gegenwart eines primären Amins abläuft;  
 Verfahrensschritt b in Gegenwart des gewünschten Aminoderivates von  
 Benzimidazol, Benzoxazol oder Benzthiazol;  
 Verfahrensschritt c in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels;  
 Verfahrensschritt d in Gegenwart eines Halogenierungsmittels; und  
 Verfahrensschritt e in Gegenwart des gewünschten Amins.

9. Verwendung der Verbindung von Anspruch 1 als Arzneimittelwirkstoff.

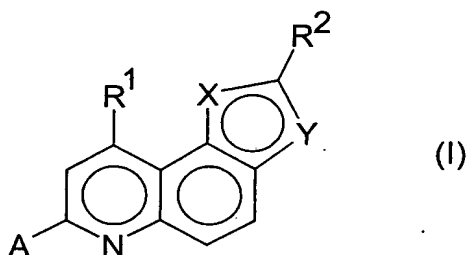
10. Verwendung gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich beim Arzneimittelwirkstoff um ein Analgetikum handelt.
11. Verwendung der Verbindung von Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Linderung oder Behandlung von Schmerzen.

5



**Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft tricyclische heteroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze



wobei die Strukturelemente X, Y, A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in der Beschreibung definiert sind.  
Weiter betrifft die Erfindung die Herstellung dieser Verbindungen und ihre  
Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Schmerzmittel.